

Bibliographic data: EP 0760654 (A1)

PROCESS FOR PRODUCING ACTIVE AGENT PREPARATIONS IN THE FORM OF A SOLID SOLUTION OF THE ACTIVE AGENT IN A POLYMER MATRIX AND ACTIVE AGENT PREPARATIONS **OBTAINED THEREBY**

Publication date: 1997-03-12

Inventor(s): ROSENBERG JOERG [DE]; BREITENBACH JOERG [DE] &

BASF AG [DE] * Applicant(s):

A61K9/14; A61K9/20; B01J2/20; (IPC1-7): A61K9/14;

international: Classification:

A61K9/14H6; A61K9/20H4; A61K9/20H6B; A61K9/20P; - European:

B01J2/20

Application

EP19960907439 19960312 number:

DE19951009807 19950321; WO1996EP01047 19960312 Priority number(s):

> EP 0760654 (B1) • DE 19509807 (A1)

ZA 9602243 (Å)

Also published as: • US 5741519 (A)

NO 964939 (A)

more

WO9406414 (A1) Cited documents: View at

Abstract not available for EP 0760654 (A1)

Abstract of corresponding document: DE 19509807 (A1)

A process for producing active agent preparations in the form of a solid solution of the active agent in a polymer matrix in which the active agent is melt-extruded in non-ionic form together with a polymer and a salt.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.23.1; 92p



- (11) Veröffentlichungsnummer:
- (11) Publication number:

0 760 654

Internationale Anmeldung veröffentlicht durch die Weltorganisation für geistiges Eigentum unter der Nummer:

WO 96/29061 (art.158 des EPÜ).

International application published by the World Intellectual Property Organisation under number:

WO 96/29061 (art.158 of the EPC).

Demande internationale publiée par l'Organisation Mondiale de la Propriété sous le numéro:

WO 96/29061 (art.158 de la CBE).

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/20, 9/14

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/29061

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum: 26. September 1996 (26.09.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/01047

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. März 1996 (12.03.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 09 807.2

21. März 1995 (21.03.95)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: PROCESS FOR PRODUCING ACTIVE AGENT PREPARATIONS IN THE FORM OF A SOLID SOLUTION OF THE ACTIVE AGENT IN A POLYMER MATRIX AND ACTIVE AGENT PREPARATIONS OBTAINED THEREBY
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON WIRKSTOFFZUBEREITUNGEN IN FORM EINER FESTEN LÖSUNG DES WIRKSTOFFS IN EINER POLYMERMATRIX SOWIE MIT DIESEM VERFAHREN HERGESTELLTE WIRKSTOFFZUBEREITUNGEN

(57) Abstract

A process for producing active agent preparations in the form of a solid solution of the active agent in a polymer matrix in which the active agent is melt-extruded in non-ionic form together with a polymer and a salt.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffzubereitungen in Form einer festen Lösung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in nichtionischer Form zusammen mit einem Polymer und einem Salz schmelzextrudiert wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	ΚZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffzubereitungen in Form einer festen Lösung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix sowie mit diesem Verfahren hergestellte Wirkstoffzubereitungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffzubereitungen, in denen der Wirkstoff mole-10 kulardispers verteilt in einer Polymermatrix vorliegt sowie damit hergestellten Wirkstoffzubereitungen.

(Tabletten, Pellets, Granulate) sind in der Literatur beschrie
15 ben. Insbesondere die Kombination eines Extrusionsschritts mit
einem anschließenden Formgebungsschritt macht dieses Verfahren zu
einer sehr eleganten, weil einstufigen (und damit kostensparenden) Herstellmethode für Arzneiformen wie z.B. Tabletten
(DE-A-1 766 546 und US-A- 4,880,585). In diesen und anderen

Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung von Arzneiformen

- 20 Literaturstellen (EP-A- 580 860) wird erwähnt, daß sich durch den thermischen Verarbeitungsprozeß bei der Extrusion durch das Schmelzen des Wirkstoffs dieser in Form einer molekulardispersen Verteilung in die ebenfalls geschmolzene Polymerschmelze einarbeiten läßt. Dies äußert sich darin, daß klare, transparente
- 25 wirkstoffhaltige Schmelzen gebildet werden, die meist auch nach dem Abkühlen dieser Massen auf Raumtemperatur nicht wieder rekristallisieren, sondern ihre molekulardisperse Verteilung beibehalten.
- 30 Diese Formulierungen werden i.a. als "feste Lösungen" bezeichnet und sind in der Literatur an sich vielfach beschrieben worden (z.B. A.S. Kearny et al.; Int. J. Pharm. 104 (1994), 169-174). Sie wurden aber bisher nur vereinzelt über Schmelzextrusionsverfahren hergestellt. Häufig werden "feste Lösungen" auch durch ein
- 35 Verfahren hergestellt, bei dem die Komponenten in einem organischen Lösungsmittel aufgelöst werden und das Lösungsmittel dann wieder abgezogen wird. Dies hat den Nachteil, daß zwangsläufig organische Lösungsmittel eingesetzt werden müssen. Außerdem sind diese (mehrstufigen) Verfahren nicht kontinuierlich zu betreiben
- 40 und die erreichte Homogenität ist nicht befriedigend.

Die molekulardisperse Verteilung eines Wirkstoffs in einem wasserlöslichen Polymer ist eine vielfach beschriebene Methode zur Beschleunigung der Lösungsgeschwindigkeit eines (schwerlös-

45 lichen) Wirkstoffs in wäßrigen Medien. In vielen Fällen zeigte sich insbesondere bei schwerlöslichen Wirkstoffen, daß diese nicht oder nur in sehr geringem Umfang nach oraler Gabe aus dem

2

Gastrointestinaltrakt resorbiert werden konnten, da die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs zu langsam war. Nur ein (im wäßrigen Medium) gelöster Wirkstoff kann aber auch resorbiert werden. Mit Hilfe einer molekulardispersen Verteilung des Wirkstoffs in einem wasserlöslichen Polymer gelingt es aber, diesen Vorgang erheblich zu beschleunigen, da aus diesen Formulierungen direkt einzelne Wirkstoff-Moleküle beim Lösevorgang der (wasserlöslichen) Formulierung freigesetzt werden, im Gegensatz zu bisherigen Präparationen, die Wirkstoff-Kristalle enthalten, deren Löse
10 kinetik erheblich langsamer abläuft. Solche "festen Lösungen" führen daher in vielen Fällen zu einer deutlichen Erhöhung des resorbierbaren Wirkstoffanteils, was sich in vielen Fällen zu Verbesserungen der Bioverfügbarkeit eines (schwerlöslichen) Wirkstoffs führt (N. Kondo et al., J. Pharm. Sci. 83 (1994), S.

15 566-570).

Nicht bei allen Wirkstoffen ist allerdings die Herstellung von "festen Lösungen" möglich.

20 Die Bildung von "festen Lösungen" durch thermische Verfahren wie z.B. Extrusion (im Gegensatz zu den üblicherweise eingesetzten Verfahren über organische Lösungsmittel) ist an verschiedene Voraussetzungen gebunden, die zumindest teilweise erfüllt sein müssen:

25

der Schmelzpunkt des Wirkstoffs muß so niedrig liegen, daß durch die bei der Extrusion i.a. herrschenden Temperaturen eine intensive Vermischung beider Stoffe in der Schmelze (Wirkstoff- und Polymer) möglich ist, und/oder

30

b) die Lösungsgeschwindigkeit eines (hochschmelzenden) Wirkstoffs in der Polymerschmelze ist so hoch, daß es zur Ausbildung von "festen Lösungen" trotz der relativ kurzen Verweilzeit im Extruder kommen kann.

35

Insbesondere der letzte Punkt ist in den meisten Fällen bei hochschmelzenden Wirkstoffen nicht erfüllt, da die Verweilzeiten der Masse im Extruder zu kurz ist (i.a. unter einer Minute). Eine Verlängerung dieser Verweilzeit führt zu (thermischer) Schädigung 40 von Wirkstoff und/oder Polymer und ist daher nicht praktikabel.

Ein erheblicher Teil der bekannten Wirkstoffe besteht jedoch aus ionischen Wirkstoffen, die in Form ihrer Salze eingesetzt werden. Durch die Salzbildung wird in praktisch allen diesen Fällen eine

45 deutliche Erhöhung des Wirkstoff-Schmelzpunkts erreicht, der für die Verarbeitbarkeit der Substanzen nach der konventionellen Technik auch immer erwünscht war. Ausgehend von der nichtionisch

vorliegenden Wirkstoff-Form gelingt es, diesen in die molekulardisperse Form zu überführen, da durch den niedrigen Schmelzpunkts dieser dann bei der Extrusion im Gegensatz zur Salzform aufgeschmolzen werden kann und sich dann leicht intensiv mit dem ebenfalls geschmolzenen Polymer bis zur molekulardispersen Verteilung vermischen kann.

Formulierungen, die den Wirkstoff in der nichtionisch vorliegenden Form enthalten, sind allerdings in vielen Fällen nachteilig,

10 da oft nur die entsprechenden Wirkstoff-Salze eine ausreichende Löslichkeit im wäßrigen Milieu aufweisen. Dies bedeutet, daß zwar über die "festen Lösungen" eine schnelle Freisetzung des (molekularen) Wirkstoffs aus der Arzneiform (z.B. Tablette) erfolgt, aber in diesem Fall kein gut wasserlösliches Salz freigesetzt wird, so daß es schnell zu Rekristallisationen kommen kann. Eine ausreichende Wasserlöslichkeit ist aber u.a. zur Ermöglichung einer zufriedenstellenden Resorption unumgänglich.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein 20 einstufiges, kontinuierlich zu betreibendes Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffzubereitungen zur Verfügung zu stellen, durch das Wirkstoffzubereitungen mit einem sehr gut resorbierbaren Wirkstoff erzeugt werden, wobei der Wirkstoff zum einen in Salzform und zum anderen molekulardispers verteilt vorliegt, ohne daß bei der Herstellung Lösungsmittel eingesetzt werden müssen.

Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffzubereitungen in Form einer festen Lösung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix gelöst, das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Wirkstoff in nichtionischer Form zusammen mit dem Polymer und einem Salz schmelzextrudiert wird.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Wirkstoffzubereitungen, die sich durch 35 eine besonders gute Homogenität der Bestandteile auszeichnen.

Bevorzugt werden beim erfindungsgemäßen Verfahren wasserlösliche Polymere eingesetzt.

- 40 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gelingt es sehr einfach, das dem Wirkstoff entsprechende "Gegenion" in Form eines "passenden" (i.a. anorganischen) Salzes ebenfalls in die zu extrudierende (Pulver-)mischung zuzugeben. Hierdurch ist es erstmals möglich, ausgehend von dem nichtionischen Wirkstoff (z.B. deprotoniertes
- 45 Amin oder protonierte Carbonsäure) durch den thermischen Verarbeitungsprozeß (Extrusion) eine intensive Vermischung beider Schmelzen zu erreichen (Wirkstoff und Polymer), und gleichzeitig

4

oder im Anschluß daran durch Zugabe eines sauren bzw. alkalischen, zusätzlichen Salzes die gewünschte ionische Wirkstoffkomponente noch während des Extrusionsprozesses, quasi in situ, zu erzeugen.

5

Verapamil.

Mit diesem neuen Verfahrensprinzip gelingt es erstmals, Wirkstoff-Salze in wasserlöslichen Polymeren molekulardispers über
den "Umweg" der nichtionischen, niedrigschmelzenden Form zu verteilen und sehr homogene Verteilungen zu erreichen. Bisher waren
10 diese Präparationen über den rein "thermischen" Prozeß der
Extrusion infolge ihres zu hohen Schmelzpunkts nicht in dieser
Form herstellbar, so daß auf die üblichen Lösungsmittel-Verfahren
zurückgegriffen werden mußte.

15 Als Wirkstoffe sind z.B. einsetzbar:

Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Ambroxol, Atenolol, Biperiden, Clävulinsäure, Cromoglycinsäure, Diltiazem, Dopamin, Ephedrin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Lidocain, Metoprolol, Methylephedrin, Naftidrofuryl, Nicotinsäure, Pantothensäure, Propafenon, Propanolol, Pseudoephedrin, Salicylsäure, Sotalol, Valproinsäure,

In Einzelfällen kann das neue Verfahren auch dazu verwendet wer25 den, Wirkstoffe, die bisher vorwiegend in ihrer nichtionischen
Form verabreicht wurden, durch gezielte Salzbildung besser bioverfügbar zu machen. Ein Beispiel dafür ist das Ibuprofen, ein
Wirkstoff, der eine (protonierte) Carbonsäuregruppe trägt. Das
Ibuprofen wird zur Schmerztherapie eingesetzt, die allgemein
30 einen schnellen Wirkungseintritt verlangt (z.B. Kopfschmerztablette). Eine schnelle Wirkungsentfaltung setzt aber voraus, daß
der Wirkstoff nach oraler Gabe (z.B. nach Einnahme einer Tablette) schnell gelöst wird, so daß die folgende Resorption
schnell ablaufen kann. Hier sind also Präparationen mit schneller
35 Lösegeschwindigkeit des Wirkstoffs vorteilhaft. "Feste Lösungen"
auf Basis des nichtionisch vorliegenden Wirkstoffs, die allein
schon zur schnellen Solubilisierung beitragen, sind in der

aber Nachteile auf, da der Wirkstoff liegt in der schlecht was-40 serlöslichen, nichtionischen Form vorliegt, wodurch zwar die Herstellbarkeit der "festen Lösungen" gegeben ist. Andererseits werden die besser wasserlöslichen Salze zur "schnellen" Therapie benötigt.

Literatur beschrieben (EP-A- 580 860). Diese Präparationen weisen

45 Diese bisher bekannten Formulierungen auf Basis "fester Lösungen" können durch Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens über gezielte Salzbildungen verbessert werden, da die Ibuprofen-Salze

besser wasserlöslich sind als der nichtionisch vorliegende Wirkstoff. Dadurch wird die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe aus der Arzneiform (z.B. Tablette) erhöht, wie durch die hierfür gängigen in-vitro Freisetzungsmodelle leicht gezeigt werden kann.

Ibuprofen-Präparationen, die den Wirkstoff als Salz enthalten, sind in der Literatur beschrieben (z.B. Lysinat- oder Natrium-Salze), und insbesondere beim Lysinat-Salz ist der schnellere Wirkungseintritt bei diesen Präparationen im Vergleich zu Formu-

- 10 lierungen, die den nichtionischen Wirkstoff enthalten, klinisch belegt (G. Geisslinger et al., Drug Investigation 5 (1993), S. 239 ff). Das neue, erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht es nun, solche Formulierungen (z.B. Lysinate) direkt aus dem nichtionisch vorliegenden Wirkstoff bei der Arzneimittel-Herstellung zu
- 15 bilden, ohne daß zuvor in einem separaten Schritt das jeweilige Wirkstoff-Salz erst synthetisiert werden müßte. Im Fall des Ibuprofens beispielsweise zeigte es sich, daß es durch Zugabe von z.B. Natriumacetat gelang, das Ibuprofen in einer Polymermatrix aus Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer in Form einer klaren
- 20 Schmelze als "feste Lösung" zu solubilisieren.

Die Herstellbarkeit von Formulierungen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hängt entscheidend davon ab, wie gut der Wirkstoff in dem wasserlöslichen Polymer löslich ist. Besonders bevorzugt sind 25 daher naturgemäß wasserlösliche Polymere, die für eine Vielzahl von Wirkstoffen als "Lösungsmittel" bekannt und beschrieben sind. Hierzu zählen besonders bevorzugt die Polyvinylpyrrolidone (Homo- und Copolymere), wie sie auch schon in der DE 1 766 546 und in der US 4,880,585 erwähnt werden. Bevorzugt sind ferner Po-30 lyethylenglycole und Polyethylenoxide, sowie Hydroxyalkylcellulosen wie z.B. Hydroxypropylcellulose. Bevorzugt sind ferner Cellulosederivate, die Carboxyl-Substituenten tragen, wie z.B. Celluloseacetat-phthalat (CAP), die im sauren Medium (Magensaft, pH 1) unlöslich sind und sich erst im Dünndarm bei den dort höhe-35 ren pH-Werten (pH 6-7) auflösen. Die Verwendung dieser Polymere bewirkt die bekannte sog. "Magensaftresistenz" derartiger Präparationen durch das Fehlen der Wirkstoff-Freisetzung im Magen, wodurch sich die Möglichkeit ergibt, z.B. säurelabile Wirkstoffe intakt in den Dünndarm gelangen zu lassen, wo sie unverändert re-

- 40 sorbiert werden können (vgl. R. Voigt; Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie 1984, Seite 209 ff). Bevorzugt sind ferner Methacrylsäure-Polymere, insbesondere Copolymere aus Methylmethacrylat und Ethylacrylat, die zusätzlich bis ca. 15% Trimethylammoniummethylmonoacrylat-chlorid enthalten. Alle diese
- 45 Polymere können allein oder in Mischungen vorliegen, wodurch sich die Eigenschaften der so gebildeten Formulierungen gezielt beeinflussen lassen. Entscheidend für die Verwendbarkeit ist, daß der

gewählte Wirkstoff in der Polymermatrix ausreichend löslich ist. Im allgemeinen kann dies an dem Aussehen der den Extruder verlassenden wirkstoffhaltigen Schmelze rein visuell schon abgeschätzt werden. "Feste Lösungen" geben sich durch klare, absolut transparente Schmelzen zu erkennen, die auch nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur ihre optische Transparenz beibehalten. Durch physikalische Methoden wie z.B. Differential-Thermoanalyse kann dann weiterhin zweifelsfrei das Fehlen kristalliner Wirkstoffreste nachgewiesen werden.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren ist bevorzugt für solche Wirkstoffe einsetzbar, die zur Salzbildung befähigt sind, aber so hohe Schmelzpunkte in Form ihrer bevorzugt eingesetzten Salze aufweisen, daß unter den bisher bekannten Extrusionsverfahren

- 15 keine Herstellung von Formulierungen mit molekulardispersen Verteilungen des Wirkstoffs gelang. Die üblichen Extrusionstemperaturen liegen im Bereich von 60 bis 160 °C, bevorzugt bei 80 bis 140 °C. Der Wirkstoff sollte daher in der nichtionischen Form einen Schmelzpunkt besitzen, der bevorzugt maximal 140 °C beträgt.
- 20 Deutlich niedrigere Schmelzpunkte sind möglich; auch bei Raumtemperatur flüssige oder ölige Wirkstoffe können verwendet werden. In diesen Fällen kann entweder ein "Aufziehen" auf feste Trägerstoffe vorgeschaltet werden (z.B. Lactose, Kieselgele o.ä.), oder aber der Wirkstoff wird flüsssig über Pumpen direkt in den Extru-
- 25 der nach den in der Kunststofftechnologie bekannten Verfahren,
 z.B. über Hochdruckpumpen, zudosiert ("Seitendosierung").

Als "Salzkomponente" kommen verschiedenste organische und anorganische Salze in Betracht. Bevorzugt für anionische Wirkstoffe

- 30 (z.B. Carboxylgruppen-tragende Wirkstoffe) sind Natriumsalze organischer Carbonsäuren wie z.B. Natriumacetat, -succinat, -aspartat, -maleat, -glycinat, -lysinat, -citrat, -lactat, -gluconat, -tartrat, sowie Natriumsalze anorganischer Verbindungen wie z.B. Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat und Natrium-
- 35 phosphat. Für kationische Wirkstoffe (z.B. basische Aminogruppen tragende Wirkstoffe) sind "saure" Salze bevorzugt, wie z.B. Hydrochloride von Aminosäuren, aber auch Carbonsäuren wie z.B. Essigsäure, Bernsteinsäure, Asparaginsäure, Äpfelsäure, Glycin, Lysin, Citronensäure, Milchsäure, Gluconsäure und Weinsäure.

40

Die Menge der Salzkomponente bestimmt sich im wesentlichen durch die Menge des nichtionischen Wirkstoffs.

Den erfindungsgemäßen Formulierungen können verschiedene weitere, 45 pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe zugesetzt werden, um z.B. die Verarbeitbarkeit oder andere Eigenschaften gezielt zu beeinflussen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen z.B. Füllstoffe (z.B.

7

Lactose, Mannit), Schmiermittel (z.B. Mono-, Di-und Triglyceride, sowie Salze von Fettsäuren), Formtrennmittel (z.B. Lecithin), Weichmacher (z.B. Fettsäuren, Fettalkohole oder Triethylcitrat), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure oder Butyl-hydroxytoluol), Farbstoffe oder Pigmente (z.B. Eisenoxid-pigmente), Sprengmittel (z.B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose), Konservierungsmittel (z.B. Sorbinsäure), oder Geschmacksstoffe (z.B. Aromen, Süßstoffe). Eine wichtige Voraussetzung für die Auswahl dieser Hilfsstoffe ist eine ausreichende (thermische) Beständigkeit bei dem gewählten Verarbeitungsprozeß (Extrusion). Weiterhin muß gewährleistet sein, daß durch die Anwesenheit weiterer Hilfsstoffe die zur Solubilisierung des Wirkstoffs minimal notwendige Polymermenge nicht unterschritten wird, da es sonst zur Rekristallisation des Wirkstoffs in der Matrix kommen kann, was sich durch Eintrübung

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Präparationen erfolgt in den an sich bekannten Verfahren, vorzugsweise in Ein- oder 20 Doppelschneckenextrudern, wobei hier insbesonders gleichläufig drehende Doppelschneckenextruder wegen ihrer intensiveren Mischwirkung besonders bevorzugt sind. Eine Formgebung der wirkstoffhaltigen Schmelzen kann auf vielfältige Weise erfolgen. Eine direkte Schmelze-Kalandrierung z.B. zu Tabletten ist gemäß 25 EP-A 240 906 möglich. Die Herstellung von Pellets durch Zerkleinerung dünner Extrudat-Stränge mit Hilfe rotierender Messer gemäß DE-A 38 30 355 ist ebenfalls möglich. Beide Verfahren bieten den Vorteil, daß sie kontinuierlich und direkt im Anschluß an den Extrusionsschritt erfolgen können (quasi "on-line"). Es ist aber 30 auch möglich, die extrudierte Schmelze abkühlen zu lassen, und erst dann weitere Verfahrensschritte zur Formgebung anzuschließen, z.B. eine Mahlung zu Granulaten, die als Instant-Trinkpulver dienen können, oder die in Hartgelatine-Steckkapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt werden können. Die 35 erfindungsgemäßen Zubereitungen werden i.a. als Arzneimittel eingesetzt. Es ist aber ebenso möglich, Wirkstoffe , die z.B. zur Behandlung von Pflanzenkrankheiten und zur Insektenvertilgung bekannt sind, nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zu verarbeiten. Wirkstoffe im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens sind auch 40 Vitamine und Mineralstoffe (z.B. "Spurenelemente").

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

bemerkbar macht.

8

Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel)

Eine Pulvermischung, bestehend aus 20,0 Gew.-% Ibuprofen (nichtionisch) und 80 Gew.-% Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer

5 (Kollidon VA-64 (BASF)) wurden in einem Zweischneckenextruder (ZSK-30, Fa. Werner und Pfleiderer) zu einer klaren, transparenten Schmelze extrudiert. Die Schmelze wurde nach dem in der US 4,880, 585 bekannten Verfahren direkt nach Verlassen des Extruders zu etwa 1000 mg schweren Oblong-Tabletten mit Hilfe eines Formkalanders gepreßt. Folgende Extrusionsbedingungen wurden eingestellt:

	Temperatur	Schuß	1	50 °C
	Temperatur	Schuß	2	85 °C
15	Temperatur	Schuß	3	125 °C
	Temperatur	Schuß	4	100 °C
	Temperatur	Schuß	5	100 °C
	Temperatur	Kopf		90 °C
20	Temperatur	Düsen		80 °C

Die Wirkstoff-Freisetzung aus diesen Tabletten wurde mit Hilfe der USP-Paddle-Methode

25 in 900 ml Phosphatpuffer (pH 7,5) bei 37 °C und einer Rührerdrehzahl von 100 Upm bestimmt. Die Konzentrationsbestimmungen des Wirkstoffs in der Prüflösung erfolgte über UV-Spektroskopie.

Folgende Wirkstoff-Freisetzungen wurden erhalten:

30

- nach 10 Minuten: 35,9 %
- nach 20 Minuten: 65,7 %
- nach 30 Minuten: 84,3 %
- nach 60 Minuten: 100 %

35

40

Beispiel 2

Eine Pulvermischung, bestehend aus 20, 0 Gew.-% Ibuprofen (nichtionisch), 75,0 Gew.-% Kollidon VA-64 und 5,0 Gew.-% Natrium5 acetat-Trihydrat wurde unter folgenden Verarbeitungsbedingungen in einem Zweischneckenextruder (ZSK-30, Fa.Werner und Pfleiderer) zu einer klaren, transparenten Schmelze extrudiert:

	Temperatur	Schuß	1	50 °C
10	Temperatur	Schuß	2	80 °C
	Temperatur	Schuß	3	110 °C
	Temperatur	Schuß	4	90 °C
	Temperatur	Schuß	5	90 °C
15	Temperatur	Kopf		80 °C
	Temperatur	Düsen		80 °C

Die Bestimmung der Wirkstoff-Freisetzung der analog Beispiel 1 erhaltenen ca. 1000 mg schweren Oblong-Tabletten erfolgte mit der 20 identischen Methode:

- nach 10 Minuten: 48,1 %

- nach 20 Minuten: 77,8 %

- nach 30 Minuten: 95,2 %

25 - nach 60 Minuten:100 %.

30

35

40

45

Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffzubereitungen in Form einer festen Lösung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in nichtionischer Form zusammen mit einem Polymer und einem Salz schmelzextrudiert wird.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymer ein wasserlösliches Polymer eingesetzt wird.
- Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als wasserlösliches Polymer Polyvinylpyrrolidon, ein Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer oder Hydroxyalkylcellulose eingesetzt wird.
- Wirkstoffzubereitung, enthaltend einen Wirkstoff in Form einer festen Lösung seines Salzes in einer Polymermatrix, erhalten nach dem Verfahren nach Anspruch 1.

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internation No PCT/EP 96/01047

A. CLASS IPC 6	ification of subject matter A61K9/20 A61K9/14		
	to International Patent Classification (IPC) or to both national classi	fication and IPC	
	S SEARCHED locumentation searched (classification system followed by classificat	ion symbols)	
IPC 6	A61K	•	
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields s	earched
Electronic d	iata base consulted during the international search (name of data bas	se and, where practical, search terms used)	
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	elevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,94 06414 (YAMANOUCHI PHARMAC 31 March 1994 see claim 1 see page 3, line 1 - page 4, line see page 13, line 7 - line 25		1-4
Furt	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
"A" docum consid "E" earlier filing a "L" docum which citatio "O" docum other a "P" docum later ti	nent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance document but published on or after the international	"T" later document published after the interpretation or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention of the cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or in ments, such combined with one or in the art. "&" document member of the same patent.	th the application but secony underlying the claimed invention be considered to courset is taken alone claimed invention second the
	August 1996	2 9 . 08. 96	-
Name and i	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Ventura Amat, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internaty Application No
PCT/EP 96/01047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent memi		Publication date
WO-A-9406414	31-03-94	AU-B- BG-A- CA-A- CN-A- CZ-A- EP-A- FI-A- HU-A-	4983893 99503 2144077 1091004 9500679 0661045 951226 72324	12-04-94 31-01-96 31-03-94 24-08-94 13-09-95 05-07-95 16-03-95 29-04-96
		NO-A- NZ-A- PL-A- SK-A- ZA-A-	951036 255579 308137 33895 9306798	17-03-95 26-03-96 24-07-95 08-11-95 14-04-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internato 'es Aktenzeichen
PCT/EP 96/01047

A. KLASSI IPK 6	ifizierung des anmeldungsgegenstandes A61K9/20 A61K9/14		
Nach der In	sternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kl	assifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb A61K	ole)	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, so	oweit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	ame der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	ne der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,94 06414 (YAMANOUCHI PHARMAC 31.März 1994 siehe Anspruch 1 siehe Seite 3, Zeile 1 - Seite 4, siehe Seite 13, Zeile 7 - Zeile 2	Zeile 6	1-4
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere 'A' Veröff aber n 'E' älteres Annne 'L' Veröff schein ander soll or ausgef 'O' Veröff eine B 'P' Veröff dem b Datum des	E Kategonen von angegebenen Veröffentlichungen : entlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen idedatum veröffentlicht worden ist entlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, tenutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	"T' Spätere Veröffentlichung, die nach den oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nie Erfindung zugrundeliegenden Prinzips Theore angegeben ist "X' Veröffentlichung von besonderer Beder kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von besonderer Beder kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betraf veröffentlichung mit veröffentlichung mit veröffentlichung mit veröffentlichung mit veröffentlichung mit veröffentlichung diese Verbindung für einen Fachmann "& Veröffentlichung, die Mitglied derselbe Absendedatum des internationalen Rei	nt worden ist und mit der ur zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden utung, die beanspruchte Erfindung ichtet werden utung, die beanspruchte Erfindung keit beruhend betrachtet t einer oder mehreren anderen in Verbindung gebracht wird und in naheliegend ist en Patentfamilie ist
Name und	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Fax: (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internation les Aktenzeichen
PCT/EP 96/01047

Im Recherchenbericht	Datum der	Mitglied		Datum der
angeführtes Patentdokument	Veröffendichung	Patenti		Veröffentlichung
WO-A-9406414	31-03-94	AU-B- BG-A- CA-A- CX-A- EP-A- FI-A- HU-A- NO-A- NZ-A- PL-A- SK-A- ZA-A-	4983893 99503 2144077 1091004 9500679 0661045 951226 72324 951036 255579 308137 33895 9306798	12-04-94 31-01-96 31-03-94 24-08-94 13-09-95 05-07-95 16-03-95 29-04-96 17-03-95 26-03-96 24-07-95 08-11-95 14-04-94



US005741519A

United States Patent [19]

Rosenberg et al.

[54] THE PRODUCTION OF ACTIVE SUBSTANCE COMPOSITIONS IN THE FORM OF A SOLID SOLUTION OF THE ACTIVE SUBSTANCE IN A POLYMER MATRIX, AND ACTIVE SUBSTANCE COMPOSITIONS PRODUCED BY THIS PROCESS

[75] Inventors: **Joerg Rosenberg**, Ellerstadt; **Jörg Breitenbach**, Mannheim, both of Germany

[73] Assignee: BASF Aktiengesellschaft. Ludwigshafen, Germany

[21] Appl. No.: 737,745

[22] PCT Filed: Mar. 12, 1996

[86] PCT No.: PCT/EP96/01047

§ 371 Date: Nov. 21, 1996 § 102(e) Date: Nov. 21, 1996

[87] PCT Pub. No.: WO96/29061PCT Pub. Date: Sep. 26, 1996

[30] Foreign Application Priority Data

Mar. 21, 1995 [DE] Germany 195 09 807.2

424/489; 424/499; 424/500; 264/6; 264/141; 264/176.1; 264/211.21; 264/211

5,741,519

Apr. 21, 1998

499, 500; 264/6, 141, 176.1, 211.21, 211

Patent Number:

Date of Patent:

[11]

[45]

[56]

References Cited U.S. PATENT DOCUMENTS

4,880,585	11/1989	Klimesch et al	264/141
5,073,379	12/1991	Klimesch et al	424/467
5,456,923	10/1995	Nakamichi et al	424/489

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

580 860	2/1994	European Pat. Off
661 045	7/1995	European Pat. Off.
1 766 546	6/1968	Germany.
WO 94/06414	3/1994	WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Kearney et al., Int. Journal of Pharm., 104, 169–174 (1994). Kondo et al., Journal of Pharm. Sciences, 83, 566–570 (1994).

Primary Examiner—Frederick Krass Attorney, Agent, or Firm—Keil & Weinkauf

[57] ABSTRACT

A process for producing active substance compositions in the form of a solid solution of the active substance in a polymer matrix, which comprises melt extrusion of the active substance in nonionic form together with a polymer and a salt.

6 Claims, No Drawings

THE PRODUCTION OF ACTIVE SUBSTANCE COMPOSITIONS IN THE FORM OF A SOLID SOLUTION OF THE ACTIVE SUBSTANCE IN A POLYMER MATRIX, AND ACTIVE SUBSTANCE COMPOSITIONS PRODUCED BY THIS PROCESS

The present invention describes a process for producing active substance compositions in which the active substance 10 is present in a molecular dispersion in a polymer matrix, and active substance compositions produced thereby.

Melt extrusion processes for producing drug forms (tablets, pellets, granules) are described in the literature. The combination of an extrusion step with a subsequent shaping 15 step, in particular, makes this process a very straightforward, because single-stage (and thus cost-saving), method for producing drug forms such as tablets (DE-A-1 766 546 and U.S. Pat. No. 4.880.585). These and other references (EP-A-580 860) mention that the thermal processing during the extrusion cause the active substance, owing to the melting, to be incorporated in the form of a molecular dispersion into the likewise molten polymer melt. This is manifested by the fact that clear transparent melts containing active substances are formed, and these usually do not recrystallize after these 25 compositions have been cooled to room temperature, but on the contrary maintain their molecular dispersion.

These formulations are generally referred to as solid solutions and have been described many times per se in the literature (eg. A. S. Kearny et al.; Int. J. Pharm. 104 (1994), 30 169–174). However, they have to date been produced by melt extrusion processes in only a few cases. Solid solutions are also often produced by a process in which the components are dissolved in an organic solvent, and the solvent is then stripped off again. This has the disadvantage that 35 organic solvents inevitably have to be employed. In addition, these (multistage) processes cannot be carried out continuously, and the homogeneity achieved is unsatisfactory.

Molecular dispersion of an active substance in a water- 40 soluble polymer is a method which has been described many times for increasing the rate of dissolution of a (sparingly soluble) active substance in aqueous media. It has in many cases emerged, especially with sparingly soluble active substances, that absorption of the latter from the gastrointes- 45 tinal tract after oral administration was impossible or possible to only a very small extent because the rate of dissolution of the active substance was too slow. However, only an active substance which is dissolved (in the aqueous medium) can be absorbed. It is possible, however, with the 50 aid of a molecular dispersion of the active substance in a water-soluble polymer considerably to speed up this process because individual molecules of active substance are released from these formulations directly in the dissolving process of the (water-soluble) formulation, in contrast to 55 previous preparations which contain crystals of active substance whose kinetics of dissolution are considerably slower. Such solid solutions therefore in many cases lead to a distinct increase in the proportion of active substance which can be absorbed, which in many cases leads to improve- 60 ments in the bioavailability of a (sparingly soluble) active substance (N. Kondo et al., J. Pharm. Sci. 83 (1994), 566-570).

However, it is not possible to prepare solid solutions of all active substances.

The formation of solid solutions by thermal processes such as extrusion (in contrast to the normally employed 2

processes via organic solvents) is subject to various preconditions which must be met at least in part:

a) the melting point of the active substance must be so low that at the temperatures generally prevailing during the extrusion intensive mixing of the two substances in the melt (active substance and polymer) is possible, and/or

b) the rate of dissolution of a (high-melting) active substance in the polymer melt is so high that it is possible for solid solutions to form despite the relatively short residence time in the extruder.

The latter point in particular is not complied with in most cases of high-melting active substances because the residence time of the composition in the extruder is too short (generally below one minute). An increase in this residence time leads to (thermal) damage to the active substance and/or polymer and is therefore not practicable.

However, a considerable proportion of known active substances comprises ionic active substances which are employed in the form of their salts. In virtually all these cases, the salt formation results in a distinct increase in the melting point, and this was always desirable for the processibility of the substances by conventional techniques. Starting from the active substance in nononic form it is possible to convert it into the form of a molecular dispersion because the low melting point of the latter means that, in contrast to the salt form, it can be melted on extrusion and can then easily be mixed intensively with the likewise molten polymer to give the molecular dispersion.

Formulations which contain the active substance in non-ionic form are, however, disadvantageous in many cases, because it is often only the corresponding salts of the active substance which have sufficient solubility in the aqueous medium. This means that although there is rapid release of the (molecular) active substance from the solid solutions in the drug form (eg. tablets), there is in this case no release of a salt which is readily soluble in water, so that recrystallization may rapidly occur. However, sufficient solubility in water is indispensable inter alia to make satisfactory absorption possible.

It is an object of the present invention to provide a single stage process which can be operated continuously to produce active substance compositions with an active substance which is very well absorbed, where the active substance is, on the one hand, in salt form and, on the other hand, in a molecular dispersion, without the need to employ solvents in the production.

We have found that this object is achieved by a process for producing active substance compositions in the form of a solid solution of the active substance in a polymer matrix, which comprises melt extrusion of the active substance in nonionic form together with the polymer and a salt.

The invention likewise relates to the active substance compositions produced by the process according to the invention, which are distinguished by particularly good homogeneity of the ingredients.

Water-soluble polymers are preferably employed in the process according to the invention.

It is possible very simply with the process according to the invention to add the counterion corresponding to the active substance in the form of a suitable (generally inorganic) salt likewise to the (powder) mixture to be extruded. This makes it possible for the first time, starting from the nonionic active substance (eg. deprotonated amine or protonated carboxylic acid), to achieve, owing to the thermal processing (extrusion), an intensive mixing of the two melts (active substance and polymer), and to produce, at the same time or subsequent thereto, by adding an

additional, acidic or alkaline salt, the required ionic active substance component even during the extrusion process, quasi in situ.

This novel process principle makes it possible for the first time to produce molecular dispersions of active substance salts in water-soluble polymers via the nonionic. low-melting form and to obtain very homogeneous dispersions. Hitherto these preparations could not be produced in this form by the purely thermal process of extrusion, as a consequence of their melting point being too high, so that it was necessary to have recourse to the conventional solvent process.

Examples of active substances which can be employed

acetylcysteine, acetylsalicylic acid, ambroxol, atenolol, biperiden, clavulanic acid, cromoglicic acid, diltiazem, dopamine, ephedrine, flurbiprofen, ibuprofen, lidocaine, metoprolol, methylephedrine, naftidrofuryl, nicotinic acid, pantothenic acid, propafenone, propranolol, pseudoephedrine, salicylic acid, sotalol, valproic acid and verapamil.

In a few cases it is also possible for the novel process to be used to make active substances which have hitherto been administered predominantly in their nonionic form more bioavailable by specific salt formation. One example of this is the active substance ibuprofen, which carries a 25 (protonated) carboxyl group. Ibruprofen is employed for the therapy of pain, which generally requires a rapid onset of action (eg. headache tablet). However, the precondition for rapid display of the action is that the active substance rapidly dissolves after oral administration (eg. after taking a tablet) 30 so that the following absorption can take place rapidly. Thus, preparations with a high rate of dissolution of the active substance are advantageous in this case. Solid solutions based on the nonionic active substance, which even on their own contribute to rapid solubilization, are described in the 35 literature (EP-A-580 860). However, these preparations have disadvantages because the active substance is present in the nonionic form which has low solubility in water. which in fact makes it possible to prepare the solid solutions. On the other hand, the salts with better solubility in water are 40 formulations with molecular dispersions of the active subrequired for rapid therapy.

These previously disclosed formulations based on solid solutions can be improved by using the process according to the invention via specific salt formation because ibuprofen salts have better solubility in water than the nonionic active substance. This increases the rate of release of active substance from the drug form (eg. tablet), as can easily be shown by the in vitro release method conventional for this purpose.

Ibuprofen preparations which contain the active sub- 50 stance as salt are described in the literature (eg. lysinate or sodium salts), and the faster onset of action of these preparations compared with formulations which contain the nonionic active substance has been clinically proven in the particular case of the lysinate salt (G. Geisslinger et al., Drug 55 Investigation 5 (1993), 239 ff). The novel process according to the invention now makes it possible to make such formulations (eg. lysinate) directly from the nonionic active substance in the production of the drug without the need first to synthesize the particular active substance salt in a separate 60 step. In the case of ibuprofen, for example, it has emerged that addition of, for example, sodium acetate made it possible to solubilize ibuprofen as solid solution in a polymer matrix composed of vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer in the form of a clear melt.

The producibility of formulations by the process according to the invention depends crucially on the solubility of the

active substance in the water-soluble polymer. Water-soluble polymers which are particularly preferred are thus naturally those which are known as solvents for a large number of active substances. These include, particularly preferably, the polyvinylpyrrolidones (homo- and copolymers) mentioned in DE 1766 546 and U.S. Pat. No. 4,880,585. Also preferred are polyethylene glycols and polyethylene oxides, and hydroxyalkylcelluloses such as hydroxypropylcelluloses. Also preferred are cellulose derivatives which carry carboxyl substituents, such as cellulose acetate phthalate (CAP), which are insoluble in acidic medium (gastric fluid pH 1) and dissolve only at the higher pH values (pH 6-7) in the small intestine. The use of these polymers makes such preparations resistant to gastric fluid owing to the absence of release of active substance in the stomach, which makes it possible for acid-labile active substances, for example, to reach the small intestine intact, where they can be absorbed unchanged (cf. R. Voigt; Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie 1984, page 209 ff). Also pre-20 ferred are methacrylic acid polymers, especially copolymers of methyl methacrylate and ethyl acrylate which additionally contain up to about 15% of trimethylammoniomethyl acrylate chloride. All these polymers can be present alone or in mixtures, which allows the properties of the formulations made in this way to be influenced in a specific manner. It is crucial for utilizability that the chosen active substance is sufficiently soluble in the polymer matrix. In general, this can be assessed purely visually by the appearance of the melt containing the active substance and leaving the extruder. Solid solutions are evident from clear, absolutely transparent melts which retain their optical transparency even after cooling to room temperature. The absence of crystalline residues of active substance can then be confirmed by physical methods such as differential thermal analysis.

The process according to the invention can preferably be employed for those active substances capable of salt formation but having such high melting points in the form of their salts which are preferably employed that it was not possible with the extrusion processes disclosed to date to produce stance. Conventional extrusion temperatures are in the range from 60° to 160° C., preferably from 80° to 140° C. The active substance ought therefore to have in the nonionic form a melting point which preferably does not exceed 140° C. Markedly lower melting points are possible; even active substances which are liquid or oily at room temperature can be used. In these cases, either there can be previous adsorption on solid carriers (eg. lactose, silica gels or the like), or else the active substance is metered as liquid through pumps directly into the extruder by processes known in plastics technology, eg. through high pressure pumps (lateral feeding).

Suitable as salt component are a wide variety of organic and inorganic salts. Those preferred for anionic active substances (eg. active substances carrying carboxyl groups) are sodium salts of carboxylic acids such as sodium acetate, succinate, aspartate, maleate, glycinate, lysinate, citrate, lactate, gluconate and tartrate, and sodium salts of inorganic compounds such as disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate and trisodium phosphate. Acidic salts are preferred for cationic active substances (eg. active substances carrying amino groups), such as hydrochlorides of amino acids, but also carboxylic acids such as acetic acid, succinic acid, aspartic acid, malic acid, glycine, lysine, citric acid, lactic acid, gluconic acid and tartaric acid.

The amount of the salt component is essentially determined by the amount of nonionic active substance.

It is possible to add to the formulations according to the invention various other pharmaceutically conventional ancillary substances in order, for example, to influence the processability or other properties in a specific manner. These ancillary substances include, for example, fillers (eg. lactose, 5 mannitol), lubricants (eg. mono-, di- and triglycerides, and salts of fatty acids), mold release agents (eg. lecithin), plasticizers (eg. fatty acids, fatty alcohols or triethyl citrate), stabilizers (eg. antioxidants such as ascorbic acid or butylated hydroxytoluene), dyes or pigments (eg. iron oxide pigments), disintegrants (eg. crosslinked polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose), preservatives (eg. sorbic acid), or flavorings (eg. flavors, sweeteners). An important precondition for the choice of these ancillary substances is adequate (thermal) stability in the chosen process (extrusion). It is furthermore necessary to ensure 15 that the presence of other ancillary substances does not reduce the amount of polymer below the minimum necessary to solubilize the active substance, because there may otherwise be recrystallization of the active substance in the matrix, which becomes evident from cloudiness.

The preparations according to the invention are produced in conventional processes, preferably in single or twin screw extruders, with particular preference for corotating twin screw extruders because their mixing action is more intensive. Shaping of the melts containing active substance can 25 take place in a variety of ways. Direct melt calendering, for example to tablets, is possible as described in EP-A 240 906. It is likewise possible to produce pellets by cutting thin extrudates with rotating knives as described in DE-A 38 30 355. Both processes have the advantage that they can be carried out continuously and directly after the extrusion step (quasi on-line). However, it is also possible to allow the extruded melts to cool and only then to carry out further steps for shaping, eg. milling to granules which can be used for instant drinks or which can be packed in hard gelatin capsules or compressed to tablets. The compositions according to the invention are generally employed as drugs. However, it is also possible to process active substances which are known, for example, for the treatment of plant diseases and for eradicating insects by the process according to the invention. Active substances for the purpose of the 40 process according to the invention also include vitamins and minerals (eg. trace elements).

The following examples illustrate the invention.

EXAMPLE 1

(Comparative Example)

A powder mixture consisting of 20.0% by weight of ibuprofen (nonionic) and 80% by weight of vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (Kollidon VA-64 (BASF)) was extruded in a twin screw extruder (ZSK-30, 50 Werner and Pfleiderer) to give a clear transparent melt. The melt was compressed immediately after leaving the extruder to oblong tablets weighing about 1000 mg with the aid of a molding calender by the process disclosed in U.S. Pat. No. 4.880.585. The extrusion conditions were set as follows: 55

Temperature of section 1	50° C.
Temperature of section 2	85° C.
Temperature of section 3	125° C.
Temperature of section 4	100° C.
Temperature of section 5	100° C.
Temperature of head	90° C.
Temperature of dies	80° C.

6

Release of active substance from these tablets was determined by the USP paddle method

in 900 ml of phosphate buffer (pH 7.5) at 37° C. with a paddle speed of 100 rpm. The concentrations of active substance in the test solution were determined by UV spectroscopy.

The following releases of active substance were obtained:

after 10 minutes: 35.9% after 20 minutes: 65.7% after 30 minutes: 84.3% after 60 minutes: 100%

EXAMPLE 2

A powder mixture consisting of 20.0% by weight of ibuprofen (nonionic), 75.0% by weight of Kollidon VA-64 and 5.0% by weight of sodium acetate trihydrate was extruded under the following conditions in a twin screw extruder (ZSK-30, Werner and Pfleiderer) to give a clear transparent melt:

Temperature of s	section 1	50° C.
Temperature of s	section 2	80° C.
Temperature of s	section 3	110° C.
Temperature of s	ection 4	90° C.
Temperature of s	section 5	90° C.
Temperature of l	nead	80° C.
Temperature of d	lies	80° C.

The release of active substance from the oblong tablets weighing about 1000 mg obtained as in Example 1 was determined by the same method:

after 10 minutes: 48.1% after 20 minutes: 77.8% after 30 minutes: 95.2% after 60 minutes: 100%.

Ve claim:

- A process for producing biologically active substance compositions in the form of a solid solution of the active substance in a polymer matrix, where the biologically active substance is in salt form, which comprises melt extrusion of the biologically active substance, which is capable of forming a salt, in nonionic form together with a polymer and an effective amount of a salt which provides the counterion forming the salt of the biologically active substance.
 - 2. A process as claimed in claim 1, wherein a water-soluble polymer is employed.
 - 3. A process as claimed in claim 2, wherein polyvinylpyrrolidone, a vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer or hydroxyalkylcellulose is employed.
 - 4. A biologically active substance composition comprising an active substance in the form of a solid solution of its salt in a polymer matrix, obtained by the process claimed in claim 1.
- 5. The process of claim 1 wherein the biologically active 60 substance is a drug.
 - 6. The composition of claim 4 wherein the biologically active substance is a drug.

* * * * *